

Requested Patent: DE2543821A1

Title: ;

Abstracted Patent: DE2543821 ;

Publication Date: 1977-04-14 ;

Inventor(s):

SATZINGER GERHARD DIPL CHEM DR; HARTENSTEIN JOHANNES DIPL CHEM;
HERRMANN MANFRED DR; HELDT WOLFGANG DR ;

Applicant(s): GOEDECKE AG ;

Application Number: DE19752543821 19751001 ;

Priority Number(s): DE19752543821 19751001; DE19742460891 19741221 ;

IPC Classification: C07C101/18 ; C07C101/04 ; A61K31/195 ; A61K31/22 ;

Equivalents:

ABSTRACT:

10/024,339

⑤

Int. Cl. 2:

C 07 C 101/18

⑯

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

C 07 C 101/04

A 61 K 31/195

A 61 K 31/22

DEUTSCHES



PATENTAMT

DT 25 43 821 A 1

⑪

Offenlegungsschrift

25 43 821

⑫

Aktenzeichen:

P 25 43 821.5

⑬

Anmeldetag:

1. 10. 75

⑭

Offenlegungstag:

14. 4. 77

⑳

Unionspriorität:

⑳ ㉑ ㉒

㉔

Bezeichnung:

Cyclische Aminosäuren

㉕

Zusatz zu:

P 24 60 891.1

㉖

Anmelder:

Gödecke AG, 1000 Berlin

㉗

Erfinder:

Satzinger, Gerhard, Dipl.-Chem. Dr., 7809 Denzlingen;
Hartenstein, Johannes, Dipl.-Chem. Dr., 7801 Stegen;
Herrmann, Manfred, Dr., 7811 St Peter; Heldt, Wolfgang, Dr.,
7830 Emmendingen

DT 25 43 821 A 1

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Natrium-1-aminomethyl-1-cyclohexylacetat
2. Calcium-1-aminomethyl-1-cyclohexylacetat
3. Ammonium-1-aminomethyl-1-cyclohexylacetat
4. 1-Aminomethyl-1-cyclohexanessigsäure-methylester
5. 1-Aminomethyl-1-cyclohexanessigsäure-n-butylester
6. Natrium-1-aminomethyl-1-cycloheptylacetat
7. Calcium-1-aminomethyl-1-cycloheptylacetat
8. 1-Aminomethyl-1-cycloheptanessigsäure-methylester
9. 1-Aminomethyl-1-cycloheptanessigsäure-n-butylester .
Toluolsulfonat
10. 1-Aminomethyl-1-cyclopentanessigsäure . Benzolsulfonat
11. 1-Aminomethyl-1-cyclopentanessigsäure-n-butylester .
Toluolsulfonat
12. Arzneimittel mit einem Gehalt an mindestens einer Verbindung gemäß Anspruch 1 - 11.

709815/1192

Gödecke AG

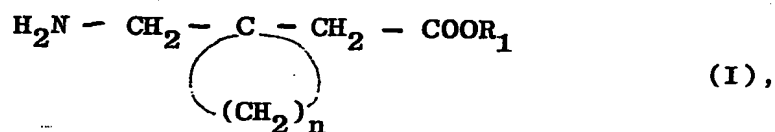
1000 Berlin 10

Salzufer 16

Cyclische Aminosäuren

Zusatz zur Patentanmeldung Aktenzeichen P 24 60 891.1

Die Hauptanmeldung betrifft neue Verbindungen der allgemeinen Formel I



in welcher R_1 Wasserstoff oder eine
niedere Alkylgruppe und n die Zahlen
4 bis 6 bedeuten,

sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze, welche wert-
volle pharmakodynamische Eigenschaften aufweisen.

Unter niederen Alkylgruppen werden geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit bis zu acht, vorzugsweise mit bis zu vier Kohlenstoffatomen, insbesondere die Methyl-, Äthyl-, Isopropyl- und t-Butylgruppe verstanden.

709815/1192

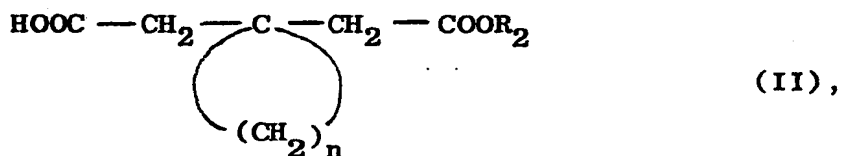
- 8 -

3.

Die Verbindungen der allgemein n Formel I zeigen hypothermisch und z.T. narkosepotenzierende oder sedierende Eigenschaften und zeichnen sich durch eine außerordentlich geringe Toxizität aus. Überraschenderweise wurde im Tierversuch auch ein bemerkenswerter Schutzeffekt gegen den durch Thiosemicarbazid induzierten Krampf gefunden. Einige Verbindungen dieser Reihe entfalten auch gegen den Cardiazolkrampf eine erhebliche Schutzwirkung. Die Verbindungen sind zur Therapie bestimmter zerebraler Erkrankungen geeignet. So eignen sie sich zur Behandlung bestimmter Formen der Epilepsie, von Schwindelanfällen, der Hypokinese und von Schädeltraumen, und bewirken eine Verbesserung der zerebralen Funktionen. Sie stellen deshalb auch besonders wirksame Geriatrika dar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können hergestellt werden, indem man in an sich bekannter Weise entweder

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II



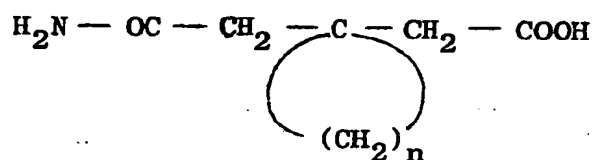
in welcher R_2 eine Alkylgruppe mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen darstellt und n die oben genannte Bedeutung hat,

über ein reaktives Säurederivat in ein Azid überführt und dieses dem sogenannten "Curtius'schen Abbau" unterwirft, oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel III

709815/1192

- 4 -

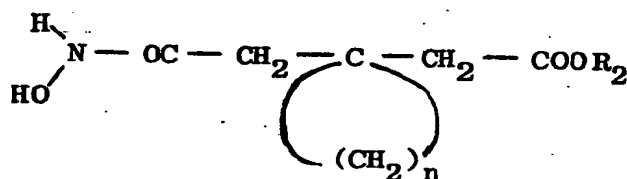


(III),

in welcher n die oben genannte
Bedeutung hat,

dem sogenannten "Hofmann'schen Abbau" unterwirft, oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



(IV),

in welcher n und R₂ die oben genannte
Bedeutung haben,

dem sogenannten "Lossen'schen Abbau" unterwirft, und die so erhaltenen freien Aminosäuren anschließend gewünschtenfalls durch Veresterung in deren niedere Alkylester bzw. durch Umsetzung mit Säuren oder Basen in deren pharmakologisch verträgliche Salze überführt.

Da Aminosäuren amphoter sind, kommen als pharmakologisch verträgliche Salze für den Fall, daß R₁ ein Wasserstoffatom darstellt, sowohl Salze mit geeigneten anorganischen oder organischen Säuren wie z.B. Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Oxalsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Salicylsäure,

709815/1192

Malonsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure oder Ascorbinsäure in Frage, als auch, ausgehend von entsprechenden Hydroxyden oder Carbonaten, Salze mit Alkali- oder Erdalkalimetallen wie Natrium, Kalium, Magnesium oder Calcium. Es kommen auch Salze mit quaternären Ammoniumionen wie z.B. dem Tetramethylammoniumion in Frage. Für den Fall, daß R_1 eine niedere Alkylgruppe darstellt, können selbstverständlich nur Salze mit Säuren gebildet werden.

Die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel II erfolgt in der seit langem unter dem Namen "Curtius'scher Abbau" bekannten Verfahrensweise. Die freie Carboxylgruppe wird hierbei zunächst durch Überführung in ein reaktives Derivat wie z.B. ein Säurehalogenid oder ein gemischtes Anhydrid aktiviert und anschließend mit einem geeigneten Azid, z.B. Natriumazid umgesetzt. Das so entstandene Säureazid wird dann in einem organischen Lösungsmittel wie Benzol, Toluol oder Äthanol einer thermischen Zersetzung unterworfen, während der Stickstoff abgespalten wird und eine intramolekulare Umlagerung zum Isocyanat bzw., bei Anwesenheit eines Alkohols, zum Urethan erfolgt. Die Isocyanate und die Urethane können leicht durch basische oder saure Hydrolyse in das gewünschte primäre Amin übergeführt werden.

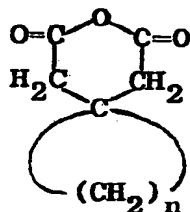
Ebenfalls über Isocyanate verläuft der bekannte "Hofmann-Abbau" der Verbindungen der allgemeinen Formel III. Man setzt hierbei die Säureamide mit Alkalihypohalogeniten um. Bei der Hydrolyse des durch anionotrope Umlagerung gebildeten Isocyanats entsteht das gewünschte Amin neben Kohlendioxid.

Einen ähnlichen Verlauf nimmt der sogenannte "Lossen'sche Abbau" der Hydroxamsäuren gemäß allgemeiner Formel IV. Hier wird Wasser abgespalten, wobei zunächst das entsprechende Isocyanat entsteht, dessen Hydrolyse das gewünschte Amin liefert.

- 6 -

Für den Fall, daß R_1 ein niedriger Alkylrest sein soll, wird die Carboxylgruppe der erhaltenen Aminosäuren in an sich bekannter Weise verestert. Am einfachsten wird die Reaktion so durchgeführt, daß die freie Aminosäure gemäß allgemeiner Formel I, bzw. deren Salz in einem Überschuß des als Veresterungskomponente dienenden Alkohols gelöst, und die Lösung mit Chlorwasserstoff gesättigt wird. Man erhält so direkt das entsprechende Aminosäure-ester-hydrochlorid. Will man ohne Alkoholüberschuß arbeiten, empfehlen sich die unter Maskierung der Aminogruppe erfolgenden Veresterungsmethoden der Aminosäurechemie.

Die als Ausgangsprodukte der allgemeinen Formel II verwendeten Verbindungen können hergestellt werden, indem man ein Säureanhydrid der allgemeinen Formel V



(V),

in welcher n die oben genannte Bedeutung hat,

entweder mit Wasser oder mit einem Mol eines Alkohols der allgemeinen Formel VI



(VI),

in welcher R_2 die oben genannte Bedeutung hat,

umsetzt.

709815/1192

- 7 -

Die Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel V sind bekannt [J.C.S. 115, 686 (1919); Soc. 99, 446; J.C.S. 117, 639 (1920)].

Die Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel III sind neben Verfahren zu deren Herstellung teilweise bekannt [Austral. J.C. 13, 127 (1960)] und können z.B. auch hergestellt werden, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel V mit Ammoniak umsetzt. Hierbei ist es vorteilhaft, bei möglichst niedriger Temperatur zu arbeiten. Es ist jedoch auch möglich, zunächst - wie oben beschrieben - einen Halbester herzustellen und die freie Carboxylgruppe beispielsweise zunächst mit Chlorameisensäureäthylester und anschließend mit Ammoniak umzusetzen.

In analoger Weise erhält man die Hydroxamsäuren gemäß der allgemeinen Formel IV durch Umsetzung des Anhydrids (V) mit Hydroxylamin.

Aufgrund der niedrigen Toxizität können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I in weiten Dosierungsgrenzen in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Als Injektionslösung kommt vor allem Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler oder Puffer enthält.

Derartige Zusätze sind z.B. Tartrat- und Citrat-Puffer, Äthanol, Komplexbildner (wie Äthylendiamin-tetraessigsäure und deren nicht-toxische Salze) sowie hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyäthylenoxid) zur Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind z.B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere (wie Poly-

- 8.
- 9 -

äthylenglykol); für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls zusätzlich Geschmacks- und/oder Süßstoffe enthalten.

Die Einzeldosis der erfindungsgemäßen Verbindungen dürfte parenteral 5 - 50 mg und enteral 20 - 200 mg betragen.

Die vorliegende Zusatzanmeldung betrifft weitere Beispiele der in der Hauptanmeldung beschriebenen Verbindungsklasse.

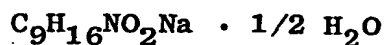
- 9 -
- 8 -

Beispiel 1

Natrium-1-aminomethyl-1-cyclohexylacetat

Eine wäßrige Lösung von 1-Aminomethyl-1-cyclohexylelessigsäure wird mit der äquimolaren Menge 1 N Natronlauge versetzt und im Vakuum bis zur beginnenden Kristallisation eingeeigt.

Man gibt Isopropanol dazu und filtriert den Niederschlag ab. Das Natrium-1-aminomethyl-1-cyclohexylacetat sintert ab 150 °C und schmilzt bei 238 °C.



Ber.:	C	53.46	H	8.47 %
Gef.:		53.48		8.28 %

In analoger Weise erhält man durch Umsetzen der Aminosäure mit einer äquimolaren Menge Calciumhydroxid das Calcium-1-aminomethyl-1-cyclohexylacetat

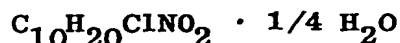
und durch Versetzen der Aminosäure mit Ammoniak in einer alkoholischen Lösung und Kristallisation aus Methanol/Äther das Ammonium-1-aminomethyl-1-cyclohexylacetat (Fp. 145-150 °C, Zers.)

Beispiel 2

1-Aminomethyl-1-cyclohexanessigsäuremethylester

Analog zur Verfahrensweise des Beispiels 2 der Hauptanmeldung erhält man durch Veresterung des Aminosäure-Hydrochlorids mit Methanol in Gegenwart von Chlorwasserstoff und nachfolgende Kristallisation aus Methanol/Äther 1-Aminomethyl-1-cyclohexanessigsäuremethylester (Fp 150-152 °C) als Hydrochlorid.

709815/1192

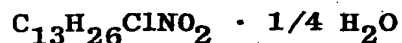


Ber.:	C	53.15	H	9.13	Cl	15.69	N	6.20 %
Gef.:		53.26		8.68		15.39		6.23 %

Beispiel 3

1-Aminomethyl-1-cyclohexanessigsäure-n-butylester

Man sättigt eine Lösung von 1-Aminomethyl-1-cyclohexanessigsäure-Hydrochlorid in n-Butanol bei 0 °C mit Chlorwasserstoff und erhitzt anschließend das Reaktionsgemisch 2 Stunden auf 110 °C unter Einleiten von Chlorwasserstoff. Danach wird die Lösung bei 60 °C im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Hexan verrührt. Man erhält 1-Aminomethyl-1-cyclohexanessigsäure-n-butylester als weißes Pulver vom Fp. 106-109 °C in Form des Hydrochlorids.



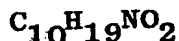
Ber.:	C	58.20	H	9.96	Cl	13.21	N	5.22 %
Gef.:		58.21		9.69		13.45		5.36 %

Beispiel 4

Natrium-1-aminomethyl-1-cycloheptylacetat

Man erhält 1-Aminomethyl-1-cycloheptanessigsäure aus dem in Beispiel 3 der Hauptanmeldung beschriebenen Hydrochlorid durch Behandeln mit einem basischen Ionenaustauscher in der OH-Form und Kristallisation aus Äthanol. Die freie Aminosäure hat einen Schmelzpunkt von 180 °C.

- 11 -
- 10 -



Ber.:	C	64.83	H	10.34	N	7.56 %
Gef.:		64.55		10.32		7.35 %

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man das Natrium-1-aminomethyl-1-cycloheptylacetat, das nach Umkristallisieren aus Methanol/Isopropanol ab 140 °C unter langsamer Zersetzung sintert.

Das entsprechende Calcium-1-aminomethyl-1-cycloheptylacetat wird durch Erhitzen der wäßrigen Lösung der freien Aminosäure mit der äquivalenten Menge Calciumhydroxid hergestellt. Die Verbindung kristallisiert in Form von farblosen Plättchen aus Wasser/Aceton und sintert ab 180 °C ohne zu schmelzen.

B e i s p i e l 5

1-Aminomethyl-1-cycloheptanessigsäuremethylester

Analog zur Verfahrensweise des Beispiels 2 der Hauptanmeldung wird 1-Aminomethyl-1-cycloheptanessigsäure mit Methanol in Gegenwart von Chlorwasserstoff verestert. Kristallisation aus Isopropanol/Äther/Hexan liefert 1-Aminomethyl-1-cycloheptanessigsäuremethylester in Form des Hydrochlorids als farblose Kristalle vom Schmp. 115 - 116 °C.



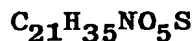
Ber.:	C	56.04	H	9.41	Cl	15.04	N	5.94 %
Gef.:		55.70		9.24		14.94		6.05 %

- R.
- H -

B e i s p i e l 6

1-Aminomethyl-1-cycloheptanessigsäure-n-butylester . p-Toluolsulfonat

Analog zur Verfahrensweise von Beispiel 3 wird 1-Aminomethyl-1-cycloheptanessigsäure mit n-Butanol/Chlorwasserstoff zum n-Butylester umgesetzt. Das in Form eines Sirups erhaltene Hydrochlorid des 1-Aminomethyl-1-cycloheptanessigsäure-n-butylesters wird in Benzol aufgenommen, mit der äquivalenten Menge p-Toluolsulfonsäure versetzt und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Durch Kristallisation aus Chloroform/Äther/Hexan erhält man 1-Aminomethyl-1-cycloheptanessigsäure-n-butylester . p-Toluolsulfonat vom Schmp. 116 - 118 °C.

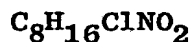


Ber.:	C	60.99	H	8.53	N	3.39 %
Gef.:		60.97		8.68		3.91 %

B e i s p i e l 7

1-Aminomethyl-1-cyclopentanessigsäure . Benzolsulfonat

In analoger Weise, wie in Beispiel 1 der Hauptanmeldung beschrieben, wird 1,1-Cyclopentan-diessigsäure über das Azid nach Curtius zu 1-Aminomethyl-1-cyclopentanessigsäure . Hydrochlorid abgebaut, das nach dem Kristallisieren aus Äthanol/Äther bei 110 - 120 °C schmilzt.

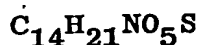


Ber.:	C	49.61	H	8.33	N	7.23 %
Gef.:		49.63		8.12		7.23 %

2543821

- 13 -
- 12 -

Das so erhaltene Hydrochlorid der Aminosäure wird in alkoholischer Lösung mit Benzolsulfonsäure umgesetzt und mit Äther versetzt. Man erhält 1-Aminomethyl-1-cyclopentanessigsäure-Benzolsulfonat vom Schmp. 171 - 173 °C.

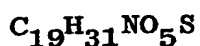


Ber.:	C	53.31	H	6.71	N	4.44 %
Gef.:		53.44		6.77		4.58 %

Beispiel 8

1-Aminomethyl-1-cyclopentanessigsäure-n-butylester . p-Toluolsulfonat

In analoger Weise wie in Beispiel 3 beschrieben erhält man 1-Aminomethyl-1-cyclopentanessigsäure-n-butylester-Hydrochlorid vom Schmp. 50 °C. Durch Umsetzung mit p-Toluolsulfonsäure und wiederholtes Eindampfen der benzolischen Lösung entsteht das 1-Aminomethyl-1-cyclopentanessigsäure-n-butylester-p-Toluolsulfonat, das sich aus Chloroform/Äther/Hexan umkristallisieren läßt und bei 86 - 87 °C schmilzt.



Ber.:	C	59.19	H	8.11	N	3.63 %
Gef.:		59.35		7.99		3.88 %

709815/1192

- 13 -